Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses München-Schwabing
Vorstand: Professor Dr. L. Singer

Über die Cystitis Dissecans Gangraenescens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Lempp
aus Stuttgart

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses München-Schwabing
Vorstand: Professor Dr. L. Singer

Über die Cystitis Dissecans Gangraenescens

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Lempp
aus Stuttgart

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor *Dr. L. Singer*

Tag der mündlichen Prüfung:
19. Juli 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Cystitis dissecans gangraenescens.

Unter den entzündlichen Blasenerkrankungen nimmt sowohl wegen ihres schweren klinischen Verlaufs, wie wegen ihrer ausgedehnten und auffälligen pathologischen Befunde die Cystitis dissecans gangraenescens eine Sonderstellung ein. Der Name geht auf *Stoeckel* znrück, der diese Bezeichnung in Anlehnung an die Metritis dissecans wählte. Es handelt sich dabei wohl auch um ähnliche Prozesse, die sich an histologisch ähnlich gebauten Organen mit ähnlicher Funktion abspielen. Der Name „dissecans" trifft auch am besten das auffälligste Moment der Erkrankung, nämlich die Ablösung eines mehr oder weniger breiten Teils der Innenauskleidung der Harnblase.

In früheren Jahren, bevor man die Cystoskopie allgemein anwandte, waren die Vorstellungen über die Erkrankung meist sehr merkwürdig. Die Ansichten vieler Autoren gingen darauf hinaus, daß sich die ganze Blase ausstößt. Dementsprechend waren die Bezeichnungen für das Krankheitsbild sehr verschieden und sind es teilweise heute noch. Cystitis gangraenosa, exfoliativa, membranosa, crouposa, diphtherica, necroticans, sequestrierende Cystitis etc. sind die synonymen Bezeichnungen im urologischen Schrifttum. *Duchanoff* schlägt vor, innerhalb der gangraenösen Cystitis wieder Abstufungen zu machen und wählt für die Fälle mit nur geringer Gewebszerstörung die Bezeichnung „Cystitis gangraenosa simplex", während *Peters* wieder der Ansicht ist, daß nicht alle mit Nekrose einhergehenden Cystitiden sich in einen Begriff zusammenfassen lassen, denn auch bei der chronischen Cystitis gibt es Epithelverluste und Ulzerationen *(Zuckerkandl)*. *Stoeckel* wiederum unterscheidet nach der Form der ausgestoßenen Innenauskleidung drei Arten

a) in toto
b) membranartig,
c) kleinfetzig.

Die Einteilung der akuten entzündlichen Harnblasenerkrankungen gelingt sehr schwer. So schreibt *Suter* im Handbuch der Urologie von *Wildbolz:* „Man hat versucht, die Cystitis nach verschiedenen Gesichtspunkten einzuteilen. All diese Versuche haben nicht befriedigt, weil es keine Einteilungsform gibt, die allen Möglichkeiten gerecht wird. Sogar die Einteilung in akute und chronische Formen trifft keine prägnanten Unterschiede, außer den äußerlichen nach der Dauer

des Prozesses." Auch pathologisch-anatomisch weichen die einzelnen Einteilungsversuche stark voneinander ab. *Aschoff* unterscheidet, außer der akuten und chronischen Cystitis, die wegen ihrer klaren histologischen Befunde von allen gleich beschrieben werden, eine Cystitis purulenta, bzw. phlegmonosa und eine Cystitis pseudomembranacea, *Kaufmann* eine eitrige oder jauchige Cystitis und eine diphtherische Entzündung, während *Dietrich* die Einteilung genauer faßt, nämlich eine Cystitis purulenta, eine fibrinös-membranöse bzw. verschorfende und diphtherische Cystitis, eine Cystitis dissecans und eine Cystitis phlegmonosa. *Putschar* bringt mit *Dietrich* als einziger die Cystitis dissecans gangraenescens als gesondertes Krankheitsbild, aber abweichend von den übrigen unterscheidet er wiederum zwischen einer eitrigen, einer haemorrhagischen und einer pseudomembranös-nekrotisierenden Cystitis.

Auch über die Häufigkeit der gangraenösen Cystitis schwanken die Angaben sehr stark. *Wolferth* und *Miller* waren die ersten, die das gesamte urologische Material durchsahen, 153 Fälle sammelten, ihrer Aetiologie nach einreihten und ordneten. *Subotzki* erweiterte diese Statistik um 14 Fälle, *Duchanoff* um weitere 16 Fälle, wobei sie hauptsächlich das russische Schrifttum heranzogen. *Giesecke* fügte noch 10 Fälle hinzu, so daß er im ganzen in seiner erneuten Zusammenstellung 193 Fälle aufführen kann. Seitdem fehlt jede weitere Statistik, die meiner Ansicht nach auch entbehrlich ist, da doch keine wesentlichen Neuerungen in dieser Hinsicht mehr zu erwarten sind. Schon *Giesecke's* Statistik kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, denn ich habe in der Literatur noch mehrere, bei ihm nicht aufgeführte Fälle gefunden, so daß sicher heute über 200 Fälle überhaupt beschrieben sind.

Die Aetiologie der Erkrankung ist sehr mannigfaltig, manchmal leicht, oft aber auch sehr schwer festzustellen. Man muß dabei immer berücksichtigen, daß bei den meisten Fällen mindestens zwei Faktoren ätiologisch wichtig, bzw. kombiniert sind, sodaß ein ätiologisches Hauptmoment eigentlich nicht herausgestellt werden kann. Dies gilt vor allen Dingen für die ersten drei Gruppen des später folgenden Schemas. *Wolferth* und *Miller* ließen sich in ihrer Einteilung zu sehr von Lokalbefunden leiten; sie kommen so auf 12 ätiologisch verschiedene Gruppen. *Fronstein* und nach ihm *Giesecke* haben dann den Versuch unternommen, da die Voraussetzung für eine Gangraen immer die Nekrose ist, die Einteilung nach der Aetiologie der Nekrosen überhaupt zu treffen. *Giesecke* hat hierfür das *Ribbert*'sche Schema verwandt, während ich mich lieber an die Einteilung von *Gierke* im *Aschoff*'schen Lehrbuch halte.

1. Nekrosen, die durch Druck entstehen.

Hierbei ist es selbstverständlich, daß durch Druck immer Zirkulationsstörungen auftreten und so zur Entstehung der Nekrose beitragen. Gleichgültig ist es weiter, ob der Druck von außen erfolgt, wie durch den incarcerierten schwangeren Uterus, durch schwere Geburten, Graviditas extrauterina, durch Haematometra oder Haematokolpos bei Atresia hymenalis, durch Pessarien oder Vaginaltamponade, oder ob der Druck von innen durch den gestauten Harn bei Uretralstrikturen (Go), bei Urolithiasis, bei organischen Veränderungen im Zentralnervensystem oder bei Prostatahypertrophie entsteht. Es ist dies wohl die am häufigsten vorkommende und deshalb am genauesten untersuchte und beschriebene Gruppe. Streng pathologisch-anatomisch genommen müßte es sich hier eigentlich um Nekrose handeln, da die Infektion nicht unbedingt Voraussetzung ist. So zu verstehen sind auch die Theorien von *Schatz* und *Keim,* die die Entstehung des disseciierenden Prozesses in einer verschiedenen Dehnungsfähigkeit der einzelnen Schichten der Harnblasenwandung mit nachfolgender Ablösung der entzündeten und deshalb starren Innenschichten sehen. Dem steht entgegen, daß eine Anurie, also eine hochgradige Dehnung der Harnblase viel häufiger vorkommt, als die Cystitis gangraenosa. Deshalb kann diese Tatsache nicht als einziges ätiologisches Moment verantwortlich gemacht werden, sondern es muß ein zweiter Faktor hinzutreten. Dieser ist in der Eigenart der Infektion — wie sie später beschrieben wird — gegeben; denn fast alle Fälle mit manifest gewordener gangraenöser Cystitis kommen erst in ärztliche Behandlung, wenn eine Ischuria paradoxa, also eine Schlußunfähigkeit des Sphinkters besteht. Damit ist natürlich einer ascendierenden Infektion Tür und Tor geöffnet, zumal sie durch den ammoniakalisch zersetzten Harn noch stark begünstigt wird. Umgekehrt ist es niemals sicher nachzuweisen, ob nicht schon früher, z. B. bei Prostatahypertrophie, Strikturen oder bei Schwangerschaft eine Cystitis bestanden hat. In diesen Fällen ist der Druck nur das auslösende Moment.

2. Nekrosen, die durch Zirkulationsstörungen entstehen.

Drucknekrosen bedingen, wie schon oben betont, immer Zirkulationsstörungen; deshalb machte *Giesecke* zwischen dieser und der ersten Gruppe keinen Unterschied. Die gangraenösen Cystitiden, die nach *Wertheim'*scher Operation eines Gebärmutterkrebses oder eines Rectumcarcinoms beim Manne entstehen, besonders wenn die Carcinome sich vorwiegend nach der Blase zu entwickelt haben, beruhen aber nur auf reinen Zirkulationsstörungen und haben mit einer Drucknekrose

nichts zu tun. So schildert *Peters* eingehend einen sehr schweren Fall eines nach *Wertheim* operierten Rectumcarcinoms mit nachfolgender gangraenöser Cystitis und Exitus. Er schreibt: „Das Zustandekommen dieses Prozesses ist wohl in erster Linie darauf zurückzuführen, daß die Blase bei der eingreifenden Radikaloperation, durch Entziehung ihres Bettes, durch Unterbindung eines Teils ihrer Gefäße, ihres Lymphaparates und ihrer Nerven, durch Resektion eines Teils ihrer Wandung in hohem Maße geschädigt wurde." *Oppel* führt die Zirkulationsstörung als Haupt-, ja als ausschließliche Ursache der gangraenösen Cystitis an. Er meint, daß hauptsächlich Infarkte eine Rolle spielen, und zwar anaemische und haemorrhagische. Erstere führen zur Gangraen der ganzen Blasenwand einschließlich des Peritoneums, letztere nur zur Gangraen der Schleimhaut und eines Teils der Muskulatur. Als Beweis führt er mikroskopische Präparate an, die im ersten Falle thrombosierte Venen und Arterien, im zweiten Blutergüsse und Venenerweiterung aufweisen.

3. Nekrosen, die durch Infektion entstehen.

Unbedingt sicher ist, daß Zirkulationsstörungen die Entstehung der gangraenösen Cystitis auf bakterieller Grundlage weitgehend begünstigen, während die Virulenzsteigerung der cystogenen Mikroben (vor allem Bakterium coli) durch irgendeine unbekannte Ursache *(Orlowsky)* wohl zu verwerfen ist. Dies beweisen am besten die Versuche *Heubners* und *Rovsings.* Sie brachten infektiöse Keime in die gesunde Harnblase von Versuchstieren, ohne daß eine Cystitis sich manifestieren konnte. Wird aber durch künstliche Harnstauung oder durch direkte Unterbindung einer Arterie — wobei schon zwei Stunden genügen — eine künstliche Läsion der Schleimhaut verursacht, so entsteht nach Einbringen der Keime sofort eine schwere Cystitis. Die Bakterien an und für sich sind also — auch bei noch so günstigen Lebensbedingungen, wie sie der ammoniakalisch zersetzte Harn darstellt — nicht in der Lage, die funktionstüchtige Schleimhaut zu durchdringen. *Stoeckel* erklärt die Besonderheit der Entzündung bei der Cystitis gangraenosa dissecans folgendermaßen: „Die Entzündung spielt sich nicht auf oder in der Schleimhaut ab, sondern die Entzündungserreger dringen in die Blasenwand ein. Entweder kommt es dann zu einer Zerstörung kleiner umschriebener Partien der Blase, die sich in Form gangraenöser Fetzen abstoßen oder die Infektion dringt bis in die Mitte der Muskulatur ein und schreitet disseciierend innerhalb der Muskulatur weiter, bis schließlich ein ganzer Sack von der Blaseninnenwand losgeschält und durch die Urethra herausgedrückt

wird.“ Je nachdem teilt er dann, wie schon oben erwähnt, drei Abstoßungsarten (kleinfetzig, membranartig und in toto) ein.

Dies ist aber nur die Erklärung für die Fälle, die durch kombinierte Zirkulationsstörungen und Infektion oder durch Druck + Infektion zustande kommen. Warum aber im Verlauf einer gewöhnlichen Cystitis, ohne jede Verletzung der Harnblasenschleimhaut und ohne Harnstauung oder im Verlauf einer Verkühlung *(Lemperg)* eine gangraenöse Cystitis auftritt, konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden. Auch die Frage der metastatischen Harnblasengangraen bei Allgemeininfektion, bei Typhus abdominalis etc. ist noch nicht genügend untersucht und aufgeklärt worden. Es ist zunächst nicht einzusehen, warum es in der Harnblase zur Gangraen kommen soll, während in den anderen Organen embolische Abszesse entstehen; zweifellos wurden solche embolischen Abszesse auch in der Harnblase beobachtet. Es besteht die Möglichkeit, daß es sich auch hier um Zirkulationsstörungen handelt.

Ich möchte die Fälle, die nach Schußverletzungen, nach komplizierten Beckenbrüchen mit Verletzung der Harnblase etc. entstanden sind, auch in diese Gruppe einreihen, da es sich nachträglich nicht entscheiden läßt, ob es sich um eine durch die Verletzung entstandene Zirkulationsstörung oder um eine sekundäre Infektion handelte.

Aetiologisch sehr einfach liegen natürlich die gangraenösen Cystitiden, bei denen es sich um in die Harnblase durchgebrochene Eiterungen der umgebenden Organe oder um Verletzung der schon entzündeten Harnblasenschleimhaut durch Kateter oder Blasensteine handelt.

Bakteriologisch findet man natürlich am häufigsten Bakterium coli und proteus, aber auch fast alle anderen pathogenen Mikroorganismen konnten festgestellt werden, selbst der *Fraenkel*'sche Gasbrandbazillus, wie im Fall *Weiser*.

4. Nekrosen, die durch elektrische Schädigungen entstehen.

Zu dieser Gruppe gehört zweifellos der Fall, den *Heidler* beschrieb. Es handelt sich hier um ein nach *Wertheim* operiertes Portiocarcinom mit nachfolgender sehr starker prophylaktischer Radiumbestrahlung. Während die Operation gut vertragen wurde, entwickelten sich nach der zweiten Bestrahlung langsam Fisteln und schließlich nach mehreren Jahren eine Cystitis dissecans gangraenescens mit vesicorektaler und vesicovaginaler Fistelbildung. Da durch diese Fistel die gangraenöse Cystitis dauernd weiter unterhalten wurde, war die Prognose natürlich

sehr schlecht. *Haendly* veröffentlichte weitere 7 Fälle, die nach Radium und Mesotoriumbestrahlung von Uteruskrebsen auftraten.

5. Nekrosen, die durch thermische Schädigungen entstehen.

Fälle, die durch thermische Schädigungen hervorgerufen wurden, sind nur wenige bekannt. So beobachtete Guinard eine neunzehnjährige Patientin, die, um einen Abort hervorzurufen, sich eine Spülung mit einem Liter heißen Wassers machte, in welchem 500,0 Natrium chloratum und 20,0 Holzessig hinzugesetzt waren. Dabei hatte die Patientin aus Versehen die Kanüle nicht in die Vaginalöffnung sondern in die Harnröhre gesetzt und eine beträchtliche Menge der heißen Flüssigkeit drang in die Harnblase ein. Es kam bei diesem Fall zur Gangraen. Nachträglich ist natürlich schwer zu beurteilen, inwieweit hier gerade die Temperatur der eingespritzten Flüssigkeit eine Rolle spielte, oder ob es sich nicht um eine hauptsächlich chemische Schädigung handelte.

Weiter kam zu *Suter* eine Patientin in Behandlung, die sich angeblich eine Scheidenspülung mit heißer Kamilleninfusion machen wollte, die Flüssigkeit aber in die Blase spritzte. Auch hier trat eine Nekrose auf, mit Ablösung der nekrotischen Schichten und Ausstoßung dieser Teile.

6. Nekrosen, die durch chemische Schädigungen entstehen.

Bakterien und Zirkulationsstörungen, die bei den ersten drei Gruppen kombiniert die Hauptrolle spielen, sind hier sehr selten beteiligt. Die meisten Fälle stellen keine Gangraen, sondern eine aseptische Nekrose, eine Verätzung der Innenschichten der Blase mit nachfolgender demarkierender Entzündung und Abstoßung der nekrotischen verätzten Schichten dar. Demnach sind auch fast alle Teile der Blase, bezw. der Innenschichten betroffen, und die Abstoßung des zerstörten Teils geht in toto vor sich, während bei den ersten drei Gruppen die kleinfetzige oder membranartige Abstoßung in Frage kommt. Die Chemikalien, wie Salzlösung *(Begouin)*, Seifenlösung *(Voigt)*, hochkonzentrierte essigsaure Tonerde *(Andler)* kommen oft unfreiwillig bei mißlungenen Abtreibungsversuchen in die Blase. Weiter kommen Mißgriffe bei therapeutischen Blasenspülungen vor. So veröffentlichte *Fronstein* einen Fall von totaler Ablösung der Harnblasenschleimhaut nach Spülung mit 20% Kaliumpermanganatlösung, *Patsch* mit konzentrierter Sublimatlösung. Auch 20 bis 25% Bromnatriumlösung, die als Röntgenkontrastmittel in die Blase eingespritzt wurde, verursachte eine tiefgehende Nekrose *(Neupperth)*.

Im Anschluß an diese Gruppe möchte ich einen Fall von totaler Ablösung der Harnblasenschleimhaut mitteilen, der bei uns anläßlich einer Sektion als Nebenbefund entdeckt wurde.

Zunächst ein Auszug aus der Krankengeschichte:

Am 29. April 1939 kommt der $1^3/_4$ Jahre alte A. H. in schwerkrankem Zustand zur Aufnahm ein unsere Kinderabteilung. Familienanamnestisch keine Besonderheiten. Geburt war rechtzeitig, als zweites Kind der Eltern. Die Entwicklung des Kindes wurde gehemmt durch schwere Ernährungsstörungen (wegen Mastitis nicht gestillt). Mit $^1/_4$ Jahr starke Furunkulose. Vor vier Monaten Masern und Bronchitis. Das Kind lebte bei der Großmutter, der am Tag vor der Aufnahme eine Apathie mit Fieber, Aengstlichkeit und Eßunlust des Kindes auffiel. In der Nacht dann motorische Unruhe, vorübergehend klonische Krämpfe, Zähneknirschen, Spasmen und Nackensteifigkeit. Denselben Befund bietet das Kind auch bei der Aufnahme. Erwähnenswert ist noch, daß der Knabe 14 Tage vor der Aufnahme geimpft wurde und sich vor sechs Tagen eine kleine Verletzung am Finger zuzog.

Aus diesen Symptomen zusammen mit der klinischen Untersuchung wurde zunächst die Diagnose „epidemische Genickstarre" gestellt. Die sofort vorgenommene Lumbalpunktion ergab trüben Liquor, der unter sehr hohem Druck stand; es werden 20 ccm abgelassen und intralumbal 10 ccm Meningokokkenserum gegeben. Allgemeinzustand schlecht.

Am 30. April ist das Bild unverändert, das Kind ist sehr unruhig, krampft stark. Die Lumbalpunktion wird wiederholt und nochmals intralumbal und intramuskulär Meningokokkenserum gespritzt. Die Untersuchung des Liquors auf unserer bakteriologisch-serologischen Abteilung ergab dann folgendes Bild:

Gesamteiweiß	161 mg%	Nonne	++
Albumine	130 „	Pandy	++
Globuline	31 „	Sublimat	++
Eiweißquotient	0,24	Cabitto	++
Zucker	31 mg%		

Zellen im ccm nicht zu zählen, da Liquor stark eitrig. Zellart polynucleäre Leukozyten. Die Normomastixreaktion zeigte eine ziemliche Ausfällung hauptsächlich bei $^1/_{16}$; die Goldsolreaktion ging bis blau. Bakteriologisch wurden im bebrüteten Sediment und auf Ascitesagar gramnegative, feine Stäbchen gefunden.

Therapeutisch bekam das Kind außer dem schon angeführten Meningokokkenserum Coramin, Luminal, Veramon und Urethan. Eine Urinuntersuchung des spontan gelassenen Urins ergab trüben, braunen, sauer reagierenden Urin. Albumen: leichte Opaleszenz; Zucker: —; Aldehyd: −/+. Im Sediment fanden sich hyaline Zylinder, mehrere

Epithelien und vereinzelt Leukozyten. Die Diagnose wurde nunmehr auf Influenza-Meningitis gestellt.

Am 31. April 1939 wurde bei einer erneuten Lumbalpunktion 15 ccm unter sehr hohem Druck stehenden Liquors abgelassen und 10 ccm Amphotropin intralumbal gespritzt; am Abend wird das Kind auffallend ruhig und kommt in der darauffolgenden Nacht ad exitum.

Die Sektion (Nr. 657/39), die ungefähr elf Stunden post mortem von mir ausgeführt wurde, ergab eine eitrige Influenza-Meningitis mit sehr ausgedehnter, eitriger Infiltration der weichen Hirnhäute an der Konvexität und Basis des ganzen Großhirns. Das Herz war terminal geringgradig dilatiert, die Lungen blutüberfüllt und die Leber anaemisch gefleckt. Außerdem fand sich am Urogenitalsystem folgender Spezialbefund:

Nieren verhältnismäßig groß, mit gut abziehbarer, nicht verdickter Kapsel, glatter Oberfläche und angedeuteter Renculizeichnung. Auf dem Schnitt ist das Parenchym ziemlich fest, blutreich, ohne jede pathologische Veränderung; die Markrindengrenze ist überall gut erkennbar. Das Nierenbecken ist blaß, zart, nicht erweitert. Die Gefäße der Nieren und die ableitenden Harnwege zeigen völlig normalen Verlauf und keinerlei Anzeichen eines entzündlichen Prozesses.

Die Harnblase selbst ist mittelstark gefüllt, Serosaüberzug überall glatt und spiegelnd, das peri- und paravesicale Gewebe ohne nachweisbare Infiltration. Beim Aufschneiden von der Urethra aus entleeren sich ca. 40 bis 50 ccm trüben, nicht stinkenden, gelblich-bräunlichen Urins. Außerdem findet sich frei im Lumen liegend, der Wand nirgends anhaftend ein ca. kirschgroßer Knäuel eines weißlichen, ziemlich festen Gewebes. Dieses membranöse Gebilde ist ungefähr 2 bis 3 mm dick, ohne Blutung oder makroskopisch erkennbare Rötung; Oberfläche fein gefältelt. Beim Ausbreiten zeigt sich, daß das Gebilde eine sackförmige Beschaffenheit hat und ungefähr einer Innenauskleidung der Harnblase entspricht. Uretherenmündungen sind nicht nachzuweisen, doch findet sich eine Lochbildung, die der inneren Harnröhrenmündung entsprechen könnte. Da dieses Gewebe schon beim Eröffnen der Harnblase zu einem kleinen Knäuel zusammengeballt ist, außer der eventuellen Urethralmündung keinerlei Lochbildung zeigt und die Blase auch nicht extrem gedehnt ist, kann schon makroskopisch mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß es sich nicht um eine postmortale Ablösung der Schleimhaut oder eines Fibrinbelages handelt, sondern um einen intravital entstandenen Prozeß.

Die Harnblasenwandung ist etwas verdickt, ziemlich derb, von diffuser weißlich-rötlicher, etwas glänzender Farbe. Auch an ihr lassen

sich keinerlei Blutungen feststellen; die Wandung macht nur einen stark serös durchdrängten Eindruck. Die Muskulatur springt nirgends hervor, auch findet sich keine echte oder Pseudodivertikelbildung. Das Genitale und die Prostata sind dem Alter entsprechend entwickelt, ohne jede pathologische Veränderung.

Mikroskopisch:

Das weißliche membranartige Gebilde wurde zunächst in Paraffin eingebettet und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt. Schon bei dieser Färbung zeigte sich mit aller Sicherheit, daß es sich um ein mehr oder weniger breites Stück der abgelösten, nekrotischen Mucosa und Submucosa handelt. Die nekrotische Zone ist verschieden dick, nahezu homogen und nimmt die Eosinfärbung ganz schwach an. An einzelnen Stellen läßt sich, allerdings nur schattenhaft die Struktur des Epithels und der Submucosa noch erkennen. Dies gilt hauptsächlich für die Stellen, an denen man der verschieden starken Färbung nach, kleinere Gefäße vermuten kann. Außerdem enthält die nekrotische Zone einzelne kleine Vakuolen, in denen ab und zu mit Haematoxylin schwach blau färbbar Kerntrümmer zu finden sind. Solche Kerntrümmer sieht man auch an der Oberfläche des Epithels. Weiter erscheint das Epithel an manchen Stellen eigentümlich verdickt. Die andere Seite der nekrotischen Zone läßt auch wieder verschieden breit die Struktur der Submucosa deutlich erkennen. Auch die Zellen der Submucosa sind recht gut erhalten, zeigen jedoch alle Stadien der Pyknose, Karyolysis und Karyorrhexis. In die Submucosa eingestreut finden sich zahlreiche, teils gut erhaltene, teils in Auflösung begriffene polynucleäre Leukozyten, während sich Lymphozyten und Plasmazellen nur sehr spärlich nachweisen lassen. Außerdem findet sich in dieser Zone eine umschriebene Stelle, in der auch Bindegewebszüge die Haematoxylinfärbung annehmen, was einer, wenn auch nur schwachen Inkrustation mit harnsauren Salzen entsprechen würde. Die Fibrinfärbung ergibt nun, daß die verdickten Stellen des Epithels aus Fibrin bestehen. Ferner sieht man ganz dünne Fibrinbeläge auf dem Epithel, an den Stellen, an denen nur ein schmales Stück von der Nekrose ergriffen wurde. Hier färben sich auch einige Züge in der nekrotischen Zone schwach mit Methylviolett an. In der Submucosa ist Fibrin nur stellenweise, und zwar fleckförmig zu kleinen Klumpen geballt, nachzuweisen, während die meisten Partien die Fibrinfärbung überhaupt nicht annehmen.

Die mikroskopisch untersuchten Stellen der Harnblasenwandung zeigen, daß das Epithel nirgends erhalten ist. Die Innenauskleidung der Harnblase besteht aus einem verschieden breiten, sehr stark auf-

gelockertem Rest der Submucosa. Dem Harnblasenlumen zu ist diese Submucosa ziemlich stark durchsetzt von polynucleären Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen sind wiederum nur spärlich vorhanden. Der Muskulatur zu nimmt diese zellige Infiltration ziemlich rasch ab, während gerade hier die Struktur der Submucosa besonders aufgelockert erscheint. Die Gefäße sind enorm stark erweitert, jedoch immer ohne Thromben, wie sie *Oppel* gesehen hat. Perivaskulär finden sich mäßig ausgedehnte, zelluläre Infiltrate. Die Muskulatur zeigt keinerlei pathologische Veränderung, doch sind hier ebenfalls die Gefäße hochgradig erweitert mit mehr oder weniger bedeutenden perivaskulären Infiltraten, so daß man ab und zu Kapillaren schon bei schwacher Vergrößerung deutlich erkennen kann. Auch das Bindegewebe zwischen den einzelnen Muskelbündeln ist ziemlich aufgelockert; hie und da sieht man in ihm die gleichen Infiltrate.

Elastische Fasern sind sowohl in der erhaltenen Submucosa, wie in der Muskelschicht nur sehr spärlich vorhanden. Dies entspricht den Befunden von *Sugimura,* der gerade bei Jugendlichen nur sehr wenige elastische Fasern findet und daraus den Schluß zieht, daß die elastischen Fasern in der Harnblase nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Fibrin- und Azanfärbung ergibt, daß die Zwischensubstanz zwischen den stark aufgelockerten Netzen der Submucosa hauptsächlich aus Fibrin besteht. Die Menge des abgelagerten Fibrins nimmt natürlich der Muskulatur zu ab.

Der vorliegende Befund unterscheidet sich in einigen Punkten ganz wesentlich von den bisherigen Mitteilungen.

1. Es handelt sich nicht um eine Gangraen, sondern um eine aseptische Nekrose mit nachfolgender, demarkierender Entzündung. Schon makroskopisch ist die abgestoßene, nekrotische Partie nicht brüchig oder zerfetzt wie bei einer Gangraen, sondern zäh, geringgradig dehnbar und schwer zerreißlich. Das kollagene Bindegewebe verliert ja bei einer Nekrose seine Funktion nur sehr langsam, während die Gangraen gerade die kollagenen Fasern besonders schnell erfaßt. Mikroskopisch sind die abgestoßenen Zonen einheitlich nekrotisch, ohne jede Ulzeration und nirgends kann eine Stelle gefunden werden, wo das Epithel — soweit es in seiner schattenhaften Struktur erkannt wird — fehlt oder gangraenös eingeschmolzen ist. Die Infiltrate in der erhaltenen Submucosa sind viel zu gering für eine Gangraen und sprechen in ihrer ganzen Anordnung mehr für eine demarkierende Entzündung. Weiter müßten die Bakterien, die für eine Gangraen unerläßlich sind, in einem so guten Nährboden, wie ihn eine nekrotische Schleimhaut darstellt, eventuell färberisch nachweisbar sein.

2. Der Urinbefund ist im Verhältnis zur Ausdehnung des Prozesses

auffallend gering. Schon die Farbe und der Geruch des Urins, der auch bei der Leiche noch vergleichend verwandt werden kann, ist so, wie man es bei den meisten Sektionen findet, gelb-braun, etwas trüb. Alle Autoren heben aber einmütig den scheußlich stinkenden Geruch des Urins und seine trübe, mit Blut untermischte Beschaffenheit bei einer Gangraen hervor. Dies spricht wiederum dafür, daß es sich nicht um einen disseciierenden, gangraenösen Prozeß, sondern um eine Nekrose handelt. Der Urinbefund war wahrscheinlich deshalb so gering, weil am 30. April die Innenschichten noch nicht abgestoßen, ja vielleicht noch nicht nekrotisch waren. Der Beweis ist in der nur an einer Stelle und in ganz geringem Maße nachweisbaren Inkrustation mit harnsauren Salzen gegeben. Andere Autoren fanden dagegen, auch oft nur nach wenigen Tagen, richtig starr inkrustierte Blasenausgüsse.

3. Die Infektion breitet sich, wie *Stoeckel* und mit ihm viele andere Autoren schreiben, disseciierend innerhalb der Muskelzone aus, als der am lockersten gebauten Schicht der Harnblase. So fanden sie immer bei ihren Präparaten auch gangraenöse Muskelfasern. Im vorliegenden Fall dagegen ist die Muskelschicht unberührt und weist außer einer geringgradigen Infiltration und Durchtränkung, bzw. Auflockerung keine pathologischen Befunde auf. Die Loslösung der nekrotischen Partien ging in der Submucosa vor sich. Der Prozeß ist also nicht tiefer gedrungen und auf die obersten Schichten beschränkt geblieben. Dies liegt wahrscheinlich nicht an seiner geringen Ausdehnung, sondern daran, daß es sich um eine aseptische Nekrose und nicht um eine Infektion gehandelt hat.

Von den zu Beginn der Arbeit aufgestellten sechs pathogenetischen Gruppen fällt damit die Gruppe der metastatischen Infektion bei Sepsis, Thyphus oder hier Meningitis purulenta aller Wahrscheinlichkeit nach weg. Ich habe bei der Besprechung dieser Gruppe schon betont, daß man metastatisch eigentlich Abszesse in der Harnblasenwandung erwarten müßte. Theoretisch besteht natürlich die Möglichkeit, daß ein in den mikroskopischen Schnitten nicht gefundener, kleiner Abszeß bestand, von dem aus sich dann durch ausgestreute Toxine die Nekrose der obersten Harnblasenwandschichten rasch vollzog. Der Körper hätte dann darauf nur noch mit einer demarkierenden Entzündung und Abstoßung der schon nekrotischen Partien reagiert. Jedoch ist dies sehr unwahrscheinlich, und kann durch den Urinbefund und die mikroskopischen Präparate widerlegt werden. Auch die Gruppen der Nekrose durch elektrische und thermische Schädigungen fallen von vornherein weg, weil sie durch die Anamnese absolut sicher ausgeschlossen sind.

Der Befund der mikroskopischen Präparate läßt am ehesten eine chemische Schädigung, eine Verätzung der obersten Schleimhautschichten vermuten. Das Kind wurde aber weder kateterisiert, noch wurde irgend etwas in die Blase gespritzt. Dagegen könnte man von den Medikamenten, die der Junge bekommen hat, das Amphotropin, für eine solche chemische Schädigung verantwortlich machen. Es ist bekannt, daß Hexamethylentetramin im Körper Formaldehyd abspaltet, der durch die Niere ausgeschieden wird und diese reizt. Formaldehyd schädigt aber auch die Blasenschleimhaut sehr stark. *Simon* sah bei Menschen, die wegen Schädeltraumen, Gehirnaffektionen oder Scharlach bis zu 6 gr Hexamethylentetramin (Urotropin) erhielten, schwere Blasenveränderungen, allerdings mit stark haemorrhagischem Charakter. Diese Schädigung durch Urotropin bzw. Formaldehyd läßt sich auch im Kaninchenversuch nachweisen, es kommt zu typischer Entzündung mit zelliger Infiltration und oedematöser Durchtränkung der Submucosa. Weiter wurden ausgedehnte, nekrotisierende Cystitiden bei Sublimat- und Thuyaölvergiftung beobachtet. Sehr interessant in in diesem Zusammenhang ist ein Fall, über den *Mihalovici* berichtet: „Kurze Zeit nach einer intravenösen Injektion von Abrodil zur Pyelographie traten starke Blasenbeschwerden auf und zwei Tage danach wurden die völlig nekrotischen Innenschichten der Harnblase ausgestoßen. Die Nekrose wurde außerdem nachträglich durch Cystoskopie bestätigt."

Inwieweit im vorliegenden Fall die Nekrose der Innenschichten durch Formaldehydwirkung zustande kam, ist nicht genau abzugrenzen. Die Menge von 10 ccm Amphotropin enthält 1 g Hexamethylentetramin, was bei einem zweijährigen Jungen zu einer ziemlich hohen Konzentration im Liquor bzw. Blut und damit auch im Harn führt. Man kann sich also eine chemische Schädigung, die so stark wirkte, daß es nicht nur zur Entzündung, sondern zur Nekrose kam, wohl vorstellen. Schließlich sind ja Entzündung und Nekrose bei chemischen Schädlichkeiten nur Gradunterschiede, je nachdem wie hoch konzentriert oder wie lange eine chemische Schädigung einwirkt. Nur die Zeit von 15 bis 16 Stunden zwischen der Verabreichung von Amphotropin und dem Exitus erscheint etwas kurz für die Entstehung eines derart ausgedehnten Prozesses, so daß die Formaldehydeinwirkung auf die Harnblasenschleimhaut vielleicht doch nicht als einzige Ursache angesprochen werden kann.

Das schwere Krankheitsbild, das eine Meningitis mit ihren lang dauernden Krampfzuständen (im vorliegenden Fall 3 Tage) darstellt, bedingt aber sicher erhebliche Zirkulationsstörungen, nicht nur im Zentralnervensystem, sondern in allen Organen überhaupt. Man wird

deshalb auch Zirkulationsstörungen in der Blasenwandung vermuten dürfen mit einer Schädigung der am schlechtesten versorgten Blasenwandschichten, nämlich der Innenschichten. Diese Zirkulationsstörungen sind wahrscheinlich rein funktionell und nicht durch Thrombosen oder Embolien bzw. Blutungen wie bei *Oppel* bedingt. Ich habe in allen Präparaten alle Gefäße stark erweitert und mit Blut gefüllt, also Stasen des Blutkreislaufes gesehen, aber keine einzige Thrombose und keine Blutung.

Die Innervation und damit die Funktion der Harnblase wird aber durch eine Meningitis ebenfalls sehr maßgebend beeinflußt. Dies muß nicht unbedingt im Sinne einer ausgesprochenen Blasenlähmung sein; es genügt schon eine herabgesetzte Funktion mit unwillkürlichem Urinabgang oder mit zu langer Harnretention. Daß eine Harnretention zu einer Schädigung der Harnblasenschleimhaut führt, wurde ausführlich in der ersten Gruppe der Ursachen der Cystitis dissecans gangraenescens besprochen. Ich muß aber hier nochmals betonen, daß der starke Innendruck nicht nur als solcher zur Nekrose Anlaß gibt, sondern auch erhebliche Zirkulationsstörungen hervorruft, die dann ihrerseits wiederum eine Schädigung bedingen.

Ich möchte den vorliegenden Fall pathogenetisch folgendermaßen erklären: „Die Innenschichten der Harnblase, also das Epithel und ein Teil der Submucosa wurden stark geschädigt durch erhebliche Zirkulationsstörungen im Verlauf einer Meningitis. Die Meningitis gab auch Anlaß zu funktioneller Störung der Harnblase mit Harnretention und unwillkürlichem Urinabgang. Diese starken Druckschwankungen verursachten wieder Schädigungen der Innenschichten einerseits durch den Druck an und für sich, andererseits durch die dadurch bedingten Zirkulationsstörungen. Auf diese Störungen wurde die chemische Schädigung durch Amphotropin aufgepfropft, so daß es schließlich zur aseptischen Nekrose mit nachfolgender demarkierender Entzündung und Ablösung der nekrotischen Blaseninnenschichten kam. Die endgültige Ablösung der Innenschichten fand nur kurze Zeit, jedoch sicher vor dem Exitus statt."

Die Prognose der Cystitis dissecans gangraenescens ist sehr zweifelhaft. *Wolferth* und *Miller* geben in ihrer Statistik über 50 % Mortalität an. Dies ist hauptsächlich dadurch bedingt, daß die gangraenöse Cystitis meist im Verlauf von schweren lebensbedrohenden Krankheiten auftrat, denn oft ist, wie im vorliegenden Fall, die Blasenerkrankung nur eine Komplikation und beeinflußt die Prognose fast gar nicht. Beherrscht die gangraenöse Cystitis das Krankheitsbild, so hängt die Prognose von der Dauer und der Intensität des schädigenden Prozesses bzw. vom Grad und von der Ausdehnung der Gangraen ab. Es wurden

alle Stufen von völliger Ausheilung *(Prigl, Lemperg)* bis zur kleinen, inkontinenten, aus Narbengeweben bestehenden Schrumpfblase *(Heidler)* beobachtet. Letztere hat dann meist eine eitrige ascendierende Pyelonephritis durch Schlußunfähigkeit der Uretherenschließmuskeln zur Folge. Der Exitus kann aber nicht nur durch die Grundkrankheit, sondern auch durch Harnblasenruptur *(Wolferth* und *Miller)*, durch eitrige Pericystitis und paracystitische Phlegmone *(Esau)*, Allgemeininfektion oder ascendierende chronische Pyelonephritis eintreten.

Zusammenfassung.

Die Aetiologie der Cystitis dissecans gangraenescens wird nach den Ursachen der Nekrosen überhaupt eingeteilt. Anschließend wird ein Fall von Nekrose der Harnblaseninnenschichten bei einem Kind mitgeteilt, die im Verlauf einer Meningitis auftrat. Die Pathogenese dieses Falles wird als kombinierte Schädigung durch Zirkulationsstörung und Amphotropin aufgefaßt.

Am Schlusse der Arbeit möchte ich Herrn Professor *Dr. Singer* für die Überlassung des Themas und für die wertvollen Ratschläge bei seiner Ausarbeitung recht herzlich danken.

Literaturübersicht.

Andler: Zit. nach Putschar. — *Aschoff:* Lehrbuch der Pathologischen Anatomie, S. 485 ff., Band 2, Gustav Fischer, Jena. — *Begouin:* Zit. nach Putschar. — *Dietrich:* Grundriß der Pathologischen Anatomie, S. 245 ff., Band 2, Hirzel, Leipzig (1936) — *Duchanoff:* Cystitis gangr. diss., Z f. Urologische Chirurgie, 29 (1930). — *Esau:* Totale Exfoliation der Blasenschleimhaut beim Manne nach Schußverletzung des Lendenmarks, Z. f. Urologische Chirurgie 8, 63 (1922). — *Fronstein:* Gangraen der Harnblase, Z. f. Urologische Chirurgie, 19 (1926). — *Gierke:* Aschoff'sches Lehrbuch, S. 375 ff., Band 1. — *Giesecke:* Cystitis diss. gangr., Z. f. Urologie, 25, 561 (1931). — *Guinard:* Zit. nach Fronstein. — *Heidler:* Cystitis diss. gangr. (Stoeckel) actinogenetica, Z. f. Geburtshilfe und Gynäkologie, 92, Heft 1, 1 (1927). — *Haendly:* Zit. nach Putschar. — *Heubner:* Zit. nach Duchanoff. — *Kaufmann:* Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie, S. 880 ff. — *Lempert:* Cystitis gangr. diss., Z. f. Gynäkologie, 50, 1203 (1926). — *Mihalovici:* Chemische Cystitis nach einer Ausscheidungspyelographie dch. i. v. Abrodilinjektion, ref. Z. f. Urologie, 26, 877 (1932/2). — *Neupperth:* Zit. nach Putschar. — *Oppel:* Zit. nach Giesecke. — *Orlowsky:* Zit. nach Putschar. — *Patsch:* Cystitis gangr. ref., Z. f. Urologie, S. 59 (1930). — *Peters:* Ueber die Cystitis gangr., Dt. Z. f. Chirurgie, 187, 138 (1924). — *Prigl:* Ueber sequestrierende Blasengangraen, Z. f. Urologie, 3, 163 (1909). — *Putschar:* Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie, Band 6, 2, S. 333 ff. — *Rovsing:* Zit. nach Kaufmann. — *Schatz* und *Keim:* Zit. nach Fronstein. — *Simon:* Zit. nach Putschar. — *Stoeckel:* In der Sitzung der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft. Berlin, Klinische Wochenschrift, S. 20, (1905). — *Derselbe:* Veit's Handbuch der Gynäkologie, Band 2, S. 414. — *Subotzky:* Ueber Blasengangraen, Z. f. Urologische Chirurgie, 21 (1927). — *Sugimura:* Beiträge zur Lehre von der Pathologie der Muskulatur und elastischen Gewebe der Harnblase, Virchow's Archiv 204, S. 349. — *Suter:* Die entzündlichen Erkrankungen der Harnblase im Handbuch der Urologie von Lichtenberg, Völker und Wildbolz, Berlin Julius Springer, S. 108 ff., 341 ff., 803 ff. (1928). — *Voigt:* Exfol. Blasengangraen, Z. f. Urologie, 2, Nr. 7 (1908). — *Weiser:* Ueber einen Fall von Gasgangraen der Harnblase, Z. f. Urologische Chirurgie, 28, 113 (1929). — *Wolferth* und *Miller:* Necrosis and Gangrene of the urinary bladder, review of 153 cases, including 19 not previously reported, Amer. J. med Sci. 167, 339 (1924). — *Zuckerkandl:* Handbuch der Urologie von Frisch und Zuckerkandl, Wien, Alfred Hölder, Band 2, S. 601 (1905).

Lebenslauf

Ich bin am 9. Juni 1914 in Stuttgart als Sohn des Stadtarztes *Dr. Karl Lempp* und seiner Ehefrau Emma, geb. Löflund, geboren. Nach dreijähriger Elementarschule besuchte ich zunächst drei Jahre das humanistische Karlsgymnasium und anschließend das Dillmann-Realgymnasium zu Stuttgart, an welchem ich am 28. Februar 1932 die Reifeprüfung ablegte. Die vorklinischen Semester studierte ich in Tübingen und Freiburg i. Br., alle klinischen in München. Am 18. Dezember 1937 bestand ich in München mein medizinisches Staatsexamen. Mein Medizinalpraktikantenjahr absolvierte ich an der Städtischen Frauenklinik Stuttgart, an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Stuttgart — Bad Cannstadt und schließlich am Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, wo ich heute noch als Volontärassistent tätig bin. Meine Bestallung zum Arzt erfolgte am 28. Dezember 1938 in München.